

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

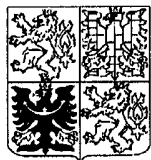
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1294-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19. 10. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.11.94**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94/9403831**

(33) Země priority: **SE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18. 02. 98**
(Věstník č. 2/98)

(86) PCT číslo: **PCT/SE95/01228**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/14084**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 38/55
// **C 07 K 5/06**

(71) Přihlášovatel:

ASTRA AKTIEBOLAG, Södertälje, SE;

(72) Původce:

Stjernfelt Ulla, Mölndal, SE;

Sundgren Mats, Källered, SE;

(74) Zástupce:

Koreček Ivan JUDr., Na baště sv. Jiří 9,
Praha 6, 16000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Vodný roztok pro infuzi, stabilní při skladování, obsahující inhibitor trombinu

(57) Anotace:

Vodný roztok pro infuzi stabilní při skladování s pH v rozmezí od 1,0 do 2,5 obsahuje aktivní inhibitor trombinu. Jeho vzorec je $\text{HOOC-CH}_2\text{-Y}$, kde Y, kde Y je (R)-ChaPic-NAG nebo (R)-Cgl-Aze-Pab nebo jeho sůl či volná zásada. Předmětem řešení je i způsob jeho přípravy.

CZ 1294-97 A3

12.11.97

JUDr. Ivan KOREČEK
Advokát a patentová kancelář
160 00 Praha 6, Na basty sv. Jiří 9
P.O. BOX 275, 160 41 Praha 6
Česká republika

kk/70137

Vodný roztok pro infuzi stabilní při skladování,
obsahující inhibitor trombinu

Oblast techniky

Prezentovaný vynález se týká nového vylepšeného intravenozního roztoku stabilního při skladování, který obsahuje aktivní inhibitor trombinu. Obsahuje zejména inhibitory trombinu peptidové povahy $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-Nag}$ a $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab}$, respektive proces jejich přípravy, indikace roztoku a metody užívané při léčbě.

Dosavadní stav techniky

Očekává se, že inhibitory trombinu budou účinnými léčivy používaným v léčbě hyperkoagulačních onemocnění. Jejich terapeutické užití bude možné, pokud budou přítomny stabilizační látky, např. roztoky mající dlouhou životnost při skladování při pokojové teplotě.

Ve WO 93/111528, příklad 1, je popsán vodný roztok pro parenterální podání. Roztok je ve formě pufrovaného acetátového roztoku $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-Nag} \times 2\text{HBr}$ pro parenterální užití o pH 3-7, což je fyziologicky akceptovatelné rozmezí pH, použitelné pro intravenozní podání. Tento roztok také obsahuje přísady pro dosažení izotonického roztoku např. NaCl.

Aktivní komponenta $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cgl-Aze-Pab}$ je popsána v PCT/SE94/00535, část 2. červen 1994 a nebyla dosud publikována. Příklad P2 tohoto dokumentu popisuje roztok k parenterálnímu užití, jmenovitě vodný roztok aktivní komponenty a NaCl, který je upraven pomocí NaOH na pH 3-9, nejlépe 5-7.

Stabilita peptidů je všeobecným problémem ve farmaceutickém průmyslu. Farmaceutické přípravky, zvláště s nízkou koncentrací peptidů často ztrácejí účinnost během skladování.

Každý peptid je odlišný z hlediska farmakologických vlastností. Při přípravě farmaceutických přípravků se specifickým peptidem nemůže být brán ohled pouze na farmakologické vlastnosti peptidů, ale na další aspekty, jako jsou například průmyslová výroba, snadné a vhodné uskladnění a manipulace pro nemocniční použití pro

bezpečnost pacientů. Výsledky těchto aspektů nejsou směrodatné, jestliže testujeme různé formulace, a často každý peptid má jedinečnou stabilitu.

Je dobře známo, že peptidy jsou obecně více náchylné k degradaci v kyselém, nebo zásaditém prostředí než v neutrálním prostředí. Neočekávaně bylo zjištěno, že peptid inhibitoru trombinu $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{Cha-Pic-Nag}$ a $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})\text{Cgl-Aze-Pab}$ má nejlepší skladovací stabilitu v kyselých vodných roztocích.

Podstata vynálezu

Tento vynález popisuje skladovatelný stabilní koncentrovaný roztok pro intravenozní infuzi aktivního trombinového inhibitoru vzorce $\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{Y}$ kde Y je $(\text{R})-\text{CHA-Pic-Nac}$ nebo $(\text{R})\text{Cgl-Aze-Pab}$ a mající pH v rozmezí od 1 do 2,5. Roztok nemá požadované speciální podmínky pro uskladnění, ale může být uskladněn při pokojové teplotě, to znamená mezi 15 až 30 °C, výhodně mezi 18-20°C, nejlépe při 25°C.

Takovýto stabilní roztok podle tohoto vynálezu, který je koncentrován vodným roztokem inhibitoru trombinu, je upraven s fyziologicky přijatelnou anorganickou nebo organickou kyselinou, s výhodnou

anorganickou kyselinou, jako je chlorovodíková kyselina, bromovodíková kyselina, atd., pro získání požadovaného pH. V tomto případě je zvláště výhodné použití kyseliny chlorovodíkové. Látka je dále cílena přímo bez jakýchkoliv stabilizačních přísad.

V kyselém roztoku je rozpustnost dvou různých léčiv vysoká, může se zvyšovat a může vzniknout více koncentrovaný roztok, což znamená, že lze použít malá balení, se kterými se lehce manipuluje.

Je důležité, že farmaceutické formulace podle vynálezu mají dobrou manipulovatelnost a lepší dávkovací schopnost. Výše uvedené formulace mohou být v balení, které lze použít pro parenterální podání, jako jsou skleněné obaly, to jest: skleněné ampule nebo předem plněné injekce. Dále mohou být přidány do infuzních sáčků nebo lahví, to znamená, že vodný koncentrovaný roztok při skladování musí být zředěn před podáním pacientovi.

Dalším zlepšeným roztokem je roztok, ve kterém nejsou požadované přísady, jako jsou například soli pufru, izotonické soli, nebo korospouštědla, která slouží jako stabilizátory. Nicméně stabilizační roztok může také obsahovat ochranné látky, které brání růstu bakterií. Roztok je upraven, tak, aby mohl být přidán k roztoku pro intravenózní infuzi, jako je například

fyziologický roztok, nebo jiné elektrolyty, glukóza, mannitol, dextran, atd. nebo jejich kombinace, a parenterální podávání.

Roztok může být vyroben s aktivním peptidickým inhibitorem trombinu $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{Cha}-\text{Pic}-\text{Nag}$ a $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})\text{Cgl}-\text{Aze}-\text{Pab}$, respektive jako běžně používané soli, či jejich zásadité formy.

Roztok podle tohoto vynálezu bude při skladování při pokojové teplotě natolik stabilní, že dovolí prodloužit dobu skladování.

Průmyslový produkt by měl mít skladovací dobu nejméně dva roky. Na konci této doby zbyde alespoň 95 % účinné sloučeniny. To znamená, že celkové množství degradovaného produktu by mohlo být menší než 5 %.

Výhodná koncentrace $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{Cha}-\text{Pic}-\text{Nag}$ může kolísat v rozmezí od 0.001 až do 200 mg/ml, výhodněji od 0.1 do 100 mg/ml, nejlépe od 10 do 100 mg/ml. Optimální koncentrace $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{Cha}-\text{Pic}-\text{Nag}$ může kolísat v rozmezí od 0.001 do 300 mg/ml, výhodně od 0.1 do 200 mg/ml, nejvýhodněji od 1 do 100 mg/ml.

Tento vynález také popisuje způsob přípravy stabilního vodného roztoku pro skladování, který

obsahuje ve vodě rozpuštěný aktivní inhibitor trombinu, $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{Cha-Pic-Nag}$ a $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})\text{Cgl-Aze-Pab}$, respektive úpravu pH obdrženího roztoku od 1.0 do 2.5, výhodně od 1.5 do 2.0, nebo na specifickou požadovanou hodnotu, kterou je 1.0, 1.5, 2.0, 2.5.

Při podávání pomocí ampulí, či injekcí jsou vhodné objemy 0.1 až 100 ml, s výhodou 1-10 ml.

Oba aktivní inhibitory trombinu $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{Cha-Pic-Nag}$ a respektive $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})\text{Cgl-Aze-Pab}$ jsou rozpustné ve vodě při pokojové teplotě.

Příklady provedení vynálezu

Analytické způsoby použití jsou uvedeny v níže uvedených příkladech.

Zkouška stability

Zkouška pro stanovení stability používá kapalnou chromatografii s reverzní fází v iontových párech s UV detekcí pro 210 a 238 nm vyvinutý pro $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{Cha-Pic-Nag}$ a $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})\text{Cgl-Aze-Pab}$.

Standartní roztok pro inhibitor trombinu 0.018 až 0.022 mg/ml byl připraven jako mobilní fáze. Vzorek roztoku byl zředěn na koncentraci okolo 0.02 mg/ml s

mobilní fází. Sloupec byl nastaven s mobilní fází, dokud nebylo dosaženo základní čáry.

Standard a vzorek byly injikovány ve vhodných intervalech.

Retenční čas pro aktivní inhibitor trombinu $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{Cha-Pic-Nag}$ a $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})\text{Cgl-Aze-Pab}$ je od 4 do 12 minut pro tyto metody.

pH

pH roztoku bylo měřeno potenciometricky bez dřívejšího zředění za použití referenčního radiometru PHM s referenčním pH metrem se skleněnou elektrodou (GK2401C elektroda)

Následující příklady popisují vynález, ale v žádném případě ho neomezuji.

Příklad 1

Tento příklad popisuje výsledky studie stability při 25 °C dříve známého acetátového roztoku pufru obsahující hydrobromidovou sůl $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{Cha-Pic-Nag}$ při dvou různých koncentracích a mající pH 5.0 na počátku studie.

(i) $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{Cha-Pic-Nag}$ x 2HBr roztok pufru (0.04 mg/ml) pH 5

Složení:

HOOC -CH₂-(R)-Cha-Pic-Nag x 2HBr 0.04 mg
Hydroxid sodný 1M o pH 5 q.s.
Acetátový pufr 0.05 M (NaCl, 9 mg/ml) do 1 ml

Stabilita

čas (měsíce)	pH	teplota (°C)	Degradace (% obsah aktivní sloučeniny)
0	5.0	25	-
3	5.0	25	0.73
6	-	25	1.41
14	5.4	25	5.80

(ii) HOOC -CH₂-(R)-Cha-Pic-Nag x 2HBr roztok pufru
(9 mg/ml)pH 5

Složení:

HOOC -CH ₂ - (R) -Cha-Pic-Nag x 2HBr	9 mg
Hydroxid sodný 1M o pH 5	q.s.
Acetátový pufr 0.05 M (NaCl, 9 mg/ml)	do 1 ml

Stabilita

čas (měsíce)	pH	teplota (°C)	Degradace (% obsah aktivní sloučeniny)
0	5.0	25	-
6	5.2	25	1.70
14	5.3	25	3.63

Závěr

Tato studie nedoporučuje skladování při 25 °C déle než dva roky. Po této době nelze roztok použít vzhledm k degradaci aktivní složky.

Příklad 2

Tento příklad uvádí výsledky studií stability při 25 °C HOOC-CH₂-(R)-Cha-Pic-Nag jako volné báze pro stejnou

koncentraci jako v příkladu 1 (ii), který je uveden výše, a při počátečním pH 5. Tato studie porovnává stabilitu $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{Cha-Pic-Nag}$ jako volné báze, nebo jako soli.

(i) $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{Cha-Pic-Nag}$ roztok pufru (9 mg/ml) pH 5

Složení:

$\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{Cha-Pic-Nag}$ jako volná báze	0.04 mg
Hydroxid sodný 1M o pH 5	q.s.
Acetátový pufr 0.05 M (NaCl, 9 mg/ml)	do 1 ml

Stabilita

čas (měsíce)	pH	teplota (°C)	Degradace (% obsah aktivní sloučeniny)
0	4.9	25	-
3	5.0	25	0.35
6	5.1	25	1.70
15	5.3	25	4.31

Závěr

Tato studie ukazuje, že není velký rozdíl ve stabilitě roztoku při skladování při 25 °C za použití $\text{HOOC}-\text{CH}_2-$

(R)-Cha-Pic-Nag jako soli, nebo jako volné báze
(příklad 1)

Příklad 3

Tento příklad ukazuje výsledky stability při 25 °C HOOC-CH₂-(R)-Cha-Pic-Nag jako roztoku pufru při různých pH mezi 3 až 10.

(i) HOOC-CH₂-(R)-Cha-Pic-Nag roztok pufru (9 mg/ml) pro různá pH

Složení:

HOOC-CH ₂ -(R)-Cha-Pic-Nag jako volná báze	9 mg
Hydroxid sodný 1M až pH	q.s.
Acetátový pufr 0.05 M (NaCl, 9 mg/ml)	do 1 ml

Stabilita

čas (měsíce)	pH	teplota (°C)	Degradace (% obsah aktivní sloučeniny)
0	3.0	25	-
	4.0		-
	5.0		-
3	3.6	25	0.75
	4.2		0.78
	5.0		0.85
6	3.8	25	1.30
	4.4		1.43
	5.1		1.70

(ii) HOOC -CH₂-(R)-Cha-Pic-Nag x2HCl roztok pufru (1 mg/ml) pro různá pH .

Složení:

HOOC -CH ₂ -(R)-Cha-Pic-Nag x 2HCl	1 mg
Roztok pufru *	až 1 ml

* (pro pH 4,5 a 6 acetátový pufr, pro pH 8 fosfátový pufr, pro pH 9 uhličitý pufr.)

Stabilita

čas (měsíce)	pH	teplota (°C)	Degradace (% obsah aktivní sloučeniny)
3	4	25	1.1
	5	25	1.3
	6	25	2.4
	8	25	10.8
	9	25	12.2

Závěr

Z výše uvedeného vyplývá, že degradace HOOC -CH₂-(R)-Cha-Pic-Nag poklesne při nižším pH nezávisle na bázi formě soli.

Příklad 4

Tento příklad prezentuje výsledek studie stability při 25 °C $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{Cha-Pic-Nag}$ při dvou různých koncentracích a pH okolo 1.5 , přesněji od 1.5 do 1.6.

$\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{Cha-Pic-Nag}$ roztok pufru (0.4 mg/ml) pro pH 1.5

Složení:

$\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{Cha-Pic-Nag}$ jako volná báze	0.4 mg
Kyselina chlorovodíková	q.s.
Voda	do 1 ml

Stabilita

čas (měsíce)	pH	teplota (°C)	Degradace (% obsah aktivní sloučeniny)
0	1.5	25	-
3	1.5	25	0.27
6	1.6	25	0.58
12	1.6	25	1.36

(ii) HOOC -CH₂-(R)-Cha-Pic-Nag vodný roztok (66 mg/ml)
pro pH 1.5.

Složení:

HOOC -CH ₂ -(R)-Cha-Pic-Nag jako volná báze	1 mg
Kyselina chlorovodíková 1M , pH 1.5	q.s.
Voda	do 1ml

Stabilita

čas (měsíce)	pH	teplota (°C)	Degradace (% obsah aktivní sloučeniny)
0	1.6	25	-
3	1.6	25	0.31
6	1.6	25	0.65
12	1.8	25	1.40

Závěr

Z výše uvedeného vyplývá, že degradace HOOC -CH₂-(R)-
 Cha-Pic-Nag poklesne při tomto nižším pH .

Příklad 5

Tento příklad prezentuje výsledek studie stability při 25 °C $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{Cha-Pic-Nag}$ při dvou různých koncentracích a pH 2.0. Záměrem této studie je porovnání degradace při různých pH v rozmezí od 1.0 do 2.5 ve srovnání s příkladem 4.(i)

(i) $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{Cha-Pic-Nag}$ vodný roztok (0.4 mg/ml)
pro pH 2.0

Složení:

$\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{Cha-Pic-Nag}$ jako volná báze	0.4 mg
Kyselina chlorovodíková (1M) do pH 2	q.s.
Voda	do 1 ml

Stabilita

čas (měsíce)	pH	teplota (°C)	Degradace (% obsah aktivní sloučeniny)
0	2.0	25	-
3	2.0	25	0.46
6	2.0	25	0.91
12	2.2	25	2.05

(ii) HOOC -CH₂-(R)-Cha-Pic-Nag vodný roztok (26 mg/ml)
pro pH 2.

Složení:

HOOC -CH ₂ -(R)-Cha-Pic-Nag jako volná báze	26 mg
Kyselina chlorovodíková 1M , pH 1.5	q.s.
Voda	do 1ml

Stabilita

čas (měsíce)	pH	teplota (°C)	Degradace (% obsah aktivní sloučeniny)
0	2.1	25	-
3	2.1	25	0.45
6	2.1	25	0.94
12	2.4	25	1.93

Závěr

Tento příklad ukazuje, že degradace klesá s tímto nízkým pH.

Příklad 6

Tento příklad uvádí výsledky stability $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{Cha-Pic-Nag}$ při 25 °C jako volné báze .

$\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})\text{Cgl-Aze-Pab}$ roztok pufru (0.04 mg/ml) pro pH 6

Složení:

$\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})\text{Cgl-Aze-Pab}$ jako volná báze	0.4 mg
Hydroxid sodný	q.s.
Acetátový pufr (0.05M) (NaCl 9mg/ml)	do 1 ml

Stabilita

čas (měsíce)	pH	teplota (°C)	Degradace (% obsah aktivní sloučeniny)
0	5.9	25	1.07
1	5.9	25	1.30
3	6.0	25	1.50
6	6.0	25	2.10

Závěr

Tato studie skladování ukazuje, že delší doba skladování při 25 °C pro pH 6 pro směs č. 6 má za následek značnou degradaci.

Příklad 7

Tento příklad uvádí výsledky stability HOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab při 25 °C jako pufrový roztok, a jako vodný roztok, při různých pH.

HOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab roztok pufru (12.9 mg/ml) pro různá pH

Složení:

HOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab jako volná báze 12.9 mg

Hydroxid sodný 1M pH q.s.

Acetátový pufr (0.05M) (NaCl 9 mg/ml) do 1 ml

Stabilita

čas (měsíce)	pH	teplota (°C)	Degradace (% obsah aktivní sloučeniny)
1	3.7	25	0.59
	5.1		0.55
	6.2		0.74
3	3.5	25	0.51
	5.2		0.46
	6.3		0.79
6	4.3	25	0.58
	5.4		0.70
	6.3		0.98

(ii) HOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab vodný roztok (12.9 mg/ml)

pro různá pH

Složení:

HOOC-CH ₂ -(R)Cgl-Aze-Pab	jako volná báze	12.9 mg
Kyselina chlorovodíková	1M pH	q.s.
Voda		do 1 ml

Stabilita

(	čas (měsíce)	pH	teplota (°C)	Degradace (% obsah aktivní sloučeniny)
	0	3.5	25	0.48
		5.4		0.56
		6.2		0.70
	1	3.5	25	0.52
		5.4		0.69
		6.2		0.66
	3	3.5	25	0.61
		5.4		0.72
		6.2		1.00

Závěr

Tato studie skladování ukazuje, že degradace HOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab klesá se snižováním pH s, nebo bez pufrového systému.

Příklad 8

Tento příklad uvádí výsledky stability $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab}$ při 50 °C jako vodný roztok, při různých pH.

$\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab}$ vodný roztok (12.0 mg/ml) pro různá pH

Složení:

(i) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab}$ jako volná báze 12.0 mg

Kyselina chlorovodíková 1M pH q.s.

Voda do 1 ml

Stabilita

čas (týdny)	pH	teplota (°C)	Hlavní degradace produktu (% obsah aktivní sloučeniny)
0	2	50	0.57
	4		0.42
	7		0.44
	9		2.41
2	2	50	0.47
	4		0.43
	7		3.31
	9		25.6
4	2	50	0.50
	4		0.58
	7		5.76
	9		33.8

Závěr

Tato studie ukazuje, že také při zvýšené teplotě degradace $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab}$ se snižuje při nižším pH.

Zhodnocení

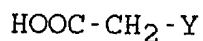
Výše uvedené studie ukazují, že při pokojové teplotě, která je 25 °C se snižuje degradace aktivního inhibitoru trombinu $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ a $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab}$, které jsou nezávisle jako volné báze, nebo jako volné soli, nezávisle na koncentraci aktivní sloučeniny, při nižším pH.

Dále tyto studie ukazují, že vodný roztok uvedených inhibitorů trombinu, mající pH v rozmezí od 1.0 do 2.5 jsou při skladování stabilnější při pokojové teplotě po delší dobu.

JUDr. Ivan KOREČEK
Advokátní a patentová kancelář
160 00 Praha 6, Na baště sv. Jiří 9
P.O. BOX 275, 160 41 Praha 6
Česká republika

Patentové nároky

1. Vodný roztok pro infuzi stabilní při skladování mající pH v rozmezí od 1.0 do 2.5 a obsahuje aktivní inhibitor trombinu, který má vzorec



kde y je Cha-Pic-Nag nebo (R)Cgl-Aze-Pab ve formě soli, nebo volné báze.

2. Roztok podle nároku 1, kde inhibitorem trombinu je $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cha-Pic-Nag}$ ve formě volné báze.

3. Roztok podle nároku 1, kde inhibitorem trombinu je $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab}$ ve formě volné báze.

4. Roztok podle nároku 1, ve kterém je pH od 1.5 do 2.0.

5. Roztok podle některého z předchozích nároků 1,2, nebo 4, kde koncentrace aktivního inhibitoru trobinu je od 0.001 do 200 mg/ml.

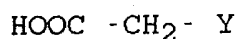
6. Roztok podle některého z předchozích nároků 1,3, nebo 4, kde koncentrace aktivního inhibitoru trobinu je od 0.001 do 300 mg/ml.
7. Roztok podle některého z předchozích nároků 1,2,4 nebo 5, který obsahuje aktivní sloučeninu, $\text{HOOC}-\text{CH}_2-$ (R)-Cha-Pic-Nag , vodu a anorganickou minerální kyselinu.
8. Roztok podle některého z předchozích nároků 1,3,4 nebo 6, který obsahuje aktivní sloučeninu $\text{HOOC}-\text{CH}_2-$ (R)Cgl-Aze-Pab , vodu a anorganickou minerální kyselinu.
9. Roztok podle některého z nároků 7 nebo 8 , kde anorganickou minerální kyselinou je kyselina chlorovodíková.
10. Roztok podle některého z nároků 1 až 9 ve kterém při skladování při pokojové teplotě alespoň po dobu dvou let, zůstane nejméně 95 % účinné látky.
11. Způsob přípravy skladovatelného koncentrovaného vodného roztoku pro infuzi podle některého z předcházejících nároků 1 až 10, který zahrnuje rozpuštění aktivního inhibitoru trombinu ve vodě, a upravení roztoku na pH na 1.0 až 2.5.

12. Způsob podle nároku 11, kde pro úpravu pH je použita kyselina chlorovodíková.

13. Použití stabilního koncentrovaného vodného roztoku podle některého z nároků 1 až 10, pro inhibici trombinu.

14. Způsob léčení pacientů s potřebou inhibitoru trombinu, zahrnující intravenozní podávání pomocí infuze skladovatelného koncentrovaného vodného roztoku podle některého z nároků 1 až 10.

15. Způsob stabilizace aktivního inhibitoru trombinu, který má vzorec



kde Y je $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})-\text{Cha-Pic-Nag}$ nebo $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})\text{Cgl-Aze-Pab}$, jeho sůl, nebo jeho volná báze, zahrnující rozpuštění uvedeného inhibitoru trombinu, ve vodě, a upravení obdržného roztoku fyziologicky přilatelnou organickou, nebo anorganickou kyselinou pro získání pH od 1.0 do 2.5.

JUDr. Ivan KOREČEK

Advokátní a patentová kancelář
160 00 Praha 6, Na Baště sv. Jiří 9
P.O. BOX 275, 160 41 Praha 6
Česká republika